

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten
(Frau Prof. Dr. med. M. Alexander)

der Medizinischen Klinik und Poliklinik

im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

HEPATITISVERLÄUFE BEI DROGENSÜCHTIGEN MIT PARENTERALEM OPIATABUSUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Johannes-Stephan von Ruediger

aus

Kassel

1983



Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektions-
krankheiten (Frau Prof. Dr. med. M. Alexander) der Medizinischen
Klinik und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg der Freien
Universität Berlin

HEPATITISVERLÄUFE BEI DROGENSÜCHTIGEN
MIT PARENTERALEM OPIATABUSUS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johannes-Stephan von Ruediger
aus Kassel

Referent: Frau Prof. Dr. med. M. Alexander
Korreferent: Herr Prof. Dr. med. H. Pickert

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. Juli 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. PROBLEMSTELLUNG UND EINLEITUNG	4
2. LITERATURÜBERSICHT	5
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
3.1. Patienten	8
3.2. Methodik	
3.2.1. Klinische Untersuchungen	9
3.2.2. Statistik	11
3.3. Ergebnisse	
3.3.1. Drogenanamnese	12
3.3.2. Angaben zum Alkohol	14
3.3.3. Anamnese der Hepatitis	14
3.3.4. Laboruntersuchungen	
3.3.4.1. Virusserologie	15
3.3.4.2. Blutchemische Parameter	24
3.3.5. Histologische Untersuchungen	29
3.3.6. Statistik	37
4. DISKUSSION	38
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. LITERATURVERZEICHNIS	48

1. PROBLEMSTELLUNG UND EINLEITUNG

Gegenstand dieser Arbeit ist, die auffallende Häufigkeit von chronischen Hepatitiden bei Drogensüchtigen mit intravenösem Opiatabusus u. a. anhand von den jeweils entnommenen Leberbiopsien näher zu untersuchen.

Auch der Frage, inwieweit gerade bei diesen Patienten die Hepatitis des non-A, non-B Typs eine Rolle spielt, sollte nachgegangen werden.

Bei einer so inhomogenen Gruppe, wie sie Drogensüchtige mit parenteralem Drogenabusus (im Umgangsjargon "Fixer" genannt) darstellen, konnte es eo ipso nicht möglich sein, eine klare statistische Aussage zu machen.

Wenn dennoch 100 Patienten leberhistologisch, und von diesen 23, bzw. 27 in einem genügend groß erscheinenden zeitlichen Abstand von 1 Jahr, bzw. 1/2 Jahr nachuntersucht werden konnten, so bedeutet dieses, daß damit ein Kollektiv zur Verfügung steht, das zumindest im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland und Berlin(West) in diesem Umfang bisher nicht untersucht werden konnte.

2. LITERATURÜBERSICHT

Ein nahezu endemisches Auftreten von Lebererkrankungen bei Drogensüchtigen mit parenteralem Drogenabusus ist seit längerer Zeit bekannt. In der Literatur werden dazu Zahlen zwischen 40-80% der Fälle angegeben (10, 30, 37, 38, 61, 79, 82). Transaminasenerhöhungen in hohen Prozentsätzen bei Patienten im Methadon-Dauertherapieprogramm (34), bei Patienten aus Kollektiven ehemaliger Drogensüchtiger (11) und asymptomatischer Drogenabhängiger (21, 82) wurden beobachtet. Ein erhöhter serologischer Laborwert (GOT, GPT, Bilirubin, LAP) wurde in Prozentsätzen zwischen 42% und maximal 92% angegeben (15, 31, 61, 62, 68, 77, 78).

Zur Ätiologie wurde schon von Steigmann (76) die Virushepatitis als mögliche Ursache für die beobachteten Leberfunktionsstörungen diskutiert. Auch Potter et al. (61) äußerten noch vor der Entdeckung des "Australia"-Antigens durch Blumberg 1965 (7) den Verdacht, daß es sich bei den festgestellten Leberdysfunktionen um Hepatitiden viraler Genese handele, weil sie beobachtet hatten, daß keiner der Drogensüchtigen aus ihrem Kollektiv adäquat sterilisierte Spritzbestecke gebrauchte, und daß sie die Spritzbestecke mit anderen Süchtigen teilten. Die Entdeckung des "Australia"-Antigens und die folgende Beobachtung der engen Verknüpfung seines Auftretens mit der "Serum"-Hepatitis führten dazu, daß diese Vermutung durch zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen bestätigt werden konnte. Die Inzidenz des später als Hepatitis B - surface Antigen (HBsAg) definierten "Australia"-Antigens wurde bei Drogensüchtigen unterschiedlich hoch zwischen 1,2% und 60% angegeben (1, 11, 40, 54, 62, 67, 79). Durch den später bestimmbaren HBsAg-Antikörper (anti-HBs) konnte in vielen Fällen nachträglich der Kontakt mit dem Hepatitis B-Virus nachgewiesen werden: hier schwanken die Angaben zwischen 41% und 68% anti-HBs - positiver Süchtiger. Für den überwiegend parenteralen Infektionsmodus sprach u. a. der statistisch signifikante Unterschied in der Häufigkeit von Antikörpern gegen HBsAg unter Süchtigen mit parenteralem Drogenabusus in 44,4% verglichen mit der Häufigkeit bei Süchtigen mit non-



parenteralem Drogenabusus (Rauchen, "sniffing") in 19,8% (6).

Nicht von allen Untersuchern wurde jedoch die Virushepatitis als Ursache für die Lebererkrankung bei Drogensüchtigen gesehen. Von einigen wurde besonders bei Patienten im Methadon-Dauertherapieprogramm der Alkohol (22, 48, 77), Verlängerungssubstanzen wie Quinin und Talkum (19, 61, 65), Unterernährung und verminderte Abwehrkraft (19) und andere Drogen wie Amphetamin (3) für den Leberschaden verantwortlich oder zumindest mitverantwortlich gemacht. Rosenblate et al. sprechen von einer nonviralen Hepatitis bei Drogensüchtigen (66).

Eine direkte hepatotoxische Wirkung des Heroins war jedoch nicht sicher nachzuweisen (12, 21, 23, 36, 43, 83). Eine besondere Bedeutung erlangen hier die von Brooks und Mitarbeitern gemachten Beobachtungen, daß im Tierexperiment nach Applikation von reinem Heroin kein Leberschaden aufzuzeigen war (8).

Jedoch sollen entweder Heroin selbst oder mit ihm verabreichte Verunreinigungsstoffe, oder die ständige virale Infektion eine immunologische Dysfunktion auslösen können. Für diese Hypothese sprechen u. a. die Befunde von Brown, Stimmel et al., die Abnormalitäten im humoralen und zellulären Immunsystem bei chronisch Heroinsüchtigen fanden (9). Als Parameter dafür beobachteten sie in 23% der Fälle falsch positive Tests für Syphilis, und bei 21% fiel der Latex-Test falsch positiv aus. In 87% waren IgM-, in 63% IgG-Immunglobuline leicht erhöht. Sie äußern die Vermutung, daß eine defizitäre zelluläre Immunität die virale Infektion oder die Leberschädigung oder beides zusammen aufrecht erhalten könnte und damit eine pathogenetisch wichtige Rolle für die hohe Inzidenz von chronisch persistierenden Hepatitiden und für die beobachteten rezidivierenden Schübe der Hepatitis bei Drogensüchtigen spielen könnten.

Auch Blanck et al. fanden als immunologische Parameter signifikant erhöhte IgM- und IgG-Titer und machten für die erhöhten IgM-Titer bakterielle oder andere Kontaminationen verantwortlich. Heroin selbst schien ihnen als Ursache für die IgG-Immunglobulin Erhöhung möglich zu sein (5).

Eine immunologische Dysfunktion, induziert durch Heroin, wird auch als Ursache für die anderen, nicht hepatischen Er-

krankungen bei Drogensüchtigen diskutiert. So z. B. für die "Heroin-Lung" (74, 75), Amyloidose und nephrotisches Syndrom (63, 71) und das gelegentlich beobachtete "Muskel-Skelett-Syndrom" mit Myalgie, Fieber und Periarthritis (59).

Als überdurchschnittlich häufig wird der Übergang von einer zunächst akut verlaufenden Hepatitis in eine chronische Verlaufsform angegeben (1, 6, 13, 26, 27, 31, 42, 54, 61, 70, 72, 76). Norris und Potter fanden z. B. in einer Autopsiestudie in 27 von 36 Fällen (=75%) Zeichen einer chronischen Entzündung (57). Histologisch finden sich dabei gehäuft Bilder einer protrahiert verlaufenden akuten Hepatitis (PAH) oder einer chronisch persistierenden (CPH), in einigen Fällen auch einer chronisch aktiven Hepatitis (CAH).

In den meisten Fällen wird zwar ein chronischer, aber dennoch prognostisch günstigerer Verlauf als bei Nicht-Drogensüchtigen beschrieben (1, 12, 13, 58). Der Übergang in eine Leberzirrhose wird nur selten beobachtet, und dann fast immer bei gleichzeitigem Alkoholabusus (22). So wurde in einer Studie von Novick et al. (58) angegeben, daß bei 52,2% der Drogensüchtigen mit exzessivem Alkoholabusus die vorhandene Hepatitis in eine Leberzirrhose überging.

Die häufigen akuten Schübe der Hepatitis werden auf Infektionen mit verschiedenen Viren (12, 13, 32, 49, 51, 68) oder auch auf die verschiedenen Subtypen eines Virus (43) zurückgeführt. Die ständige Zufuhr unterschiedlicher Viren oder die bei Drogensüchtigen mögliche immunologische Dysfunktion (47, 80) oder auch ersteres als Voraussetzung für letzteres sollen der Grund für die hohe Inzidenz der chronischen Hepatitis bei Drogensüchtigen sein.

Daß speziell Drogensüchtige Kontakt mit mehreren verschiedenen Hepatitisviren aufweisen, konnten u. a. Norkans et al. nachweisen (55). Sie fanden bei den von ihnen untersuchten Drogensüchtigen mit mehreren Hepatitisattacken eine Hepatitis A in 32% aller zusammengekommenen Hepatitisepisoden, in 42% eine Hepatitis B und in 25% eine Hepatitis non-A, non-B. Letztere wurde per Ausschußdiagnose als solche befundet.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Patienten

Für diese Untersuchung wurden 100 Opiatsüchtige mit parenteralem Drogenabusus, die in dem Zeitraum von 1971-1981 mit den klinischen Symptomen einer akuten Virushepatitis auf der Infektionsabteilung des Universitätsklinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin stationär behandelt wurden, einer näheren Analyse unterzogen.

Es wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen mindestens ein leberhistologischer Untersuchungsbe- fund vorlag. Zum Teil konnten diese Patienten zu einem späteren Zeitpunkt nachuntersucht werden. So liegen von 23 Patienten histologische Nachuntersuchungsergebnisse vor, die in einem Abstand von mindestens 1 Jahr nach erster Punktion gewonnen wurden, bei 4 weiteren Patienten konnten Zweithistologien, die in einem Abstand von minimal 1/2 Jahr nach Erstpunktion gewonnen wurden, ausgewertet werden.

Von den 100 Patienten waren 72 männlichen Geschlechts und 28 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter bei den Männern lag bei 22,0 Jahre (15-35 Jahre), bei den Frauen 20,2 Jahre (15-34 Jahre).

3.2. Methodik

3.2.1. Klinische Untersuchungen

Als blutchemische Laboruntersuchungen wurden bei allen Patienten SGOT, SGPT, γ -GT, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, die Proteinfractionen (γ -Globuline) und die Immunglobuline jeweils quantitativ bestimmt.

Bei 97 Patienten wurde HBsAg ab Ende 1972 im Radioimmunassay, davor mittels einer Immundiffusionsmethode bestimmt. Die anti-HBs Bestimmung war ab Mitte 1973 möglich und wurde bei 60 Patienten durchgeführt. Anti-HBc konnte ab 1977 und anti-HAV ab Ende 1978 bestimmt werden. Zwischen anti-HAV IgG und anti-HAV IgM konnte ab 1980 unterschieden werden.

Die Leberpunktate wurden durch perkutane Leberblindpunktion nach der Menghini-Technik (44) oder bei Laparaskopien unter Sicht gewonnen.

Einige Leberstanzzyylinder wurden von 1971-1974 von Frau Prof. Dr. med. I. Schlicht (Infektionsabteilung des Klinikums Charlottenburg der FU Berlin) histomorphologisch untersucht. Die Mehrzahl der histologischen Untersuchungen in diesem Zeitraum und alle Untersuchungen von 1974-1981 wurden von Herrn Prof. Dr. med. O. Klinge (Pathologisches Institut des Stadtkrankenhauses Kassel) ausgeführt.

In der Endbefundung der entzündlichen Reaktion auf viraler Basis wurde zwischen akuter Hepatitis (AH), protrahiert verlaufender akuter Hepatitis (PAH), chronisch persistierender Hepatitis (CPH), chronisch aktiver Hepatitis (CAH) und Leberzirrhose unterschieden.

Als protrahiert verlaufende akute Hepatitis wurde von Prof. Klinge bezeichnet, wenn sich histologisch im wesentlichen das Bild einer akuten Virushepatitis, jedoch in generell abgeschwächter Form ergab. Der Parenchymschaden ist dabei weniger diffus ausgeprägt, leicht herdförmig akzentuiert, mit entsprechender lokaler Betonung der Mesenchymreaktion. Die Portalfelder zeigen zusätzlich zu entzündlicher Lockerung und Infiltration eine leichte Vermehrung kollagener Fasern. Das Infiltrat ist meist nicht mehr rundzellig, sondern überdies durch einige Leukozyten geprägt.

Damit deckt sich diese Beurteilung im wesentlichen mit der von Lüders et al. als Typ Ia beschriebenen Verlaufsform der chronisch persistierenden Hepatitis (39) und der von Hübner als akut persistierende Hepatitis bezeichneten Form (29). Ähnliche morphologische Veränderungen wurden von Popper auch als "chronic lobular hepatitis" bezeichnet (60).

Für die Unterscheidung zwischen chronisch persistierender und chronisch aktiver Hepatitis galt die von der European Association for the Study of the Liver (EASL) vorgeschlagene Einteilung (24).

3.2.2. Statistik

Statistische Berechnungen wurden zur Analyse der blutchemischen Laborwerte herangezogen. Es wurden jeweils die Maximalwerte der vorhandenen Laborwerte während der aktiven Phase der Hepatitis bei Erstaufnahme, bzw. die jeweilig erhobenen Werte bei der Nachuntersuchung berücksichtigt.

Zur Zeit der Erstuntersuchung waren alle Patienten stationär aufgenommen, es kann deshalb von einer engmaschigen Überwachung ausgegangen werden.

Aus den gefundenen Maximalwerten wurden die jeweiligen Medianwerte ermittelt.

Die Daten sind miteinander vergleichbar, da es sich um Daten aus der gleichen Klinik unter der gleichen Leitung mit gleichbleibenden Gewohnheiten, soweit sie sich auf diese Untersuchung beziehen, handelt.

Zur Berechnung von statistisch signifikanten Unterschieden wurde der "Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben mit Sortierung" herangezogen.

Um eine statistische Aussage bei den 23 histologisch nachuntersuchten Patienten machen zu können, wurde das Konfidenzintervall (Vertrauensintervall) berechnet, wobei für die Stichprobe Binominalverteilung angenommen wurde. Die Vertrauenswahrscheinlichkeit sollte 95% betragen.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Drogenanamnese

Alle Patienten gaben parenteralen Opiatabusus an. In der Mehrzahl der Fälle wurde Heroin intravenös gespritzt. Dabei wurden Angaben zur Dauer des intravenösen Opiatabusus zwischen 1 Monat und maximal 10 Jahren (in einem Fall) gemacht. Die durchschnittliche Dauer betrug 28,8 Monate. Es wurden Tagesdosen zwischen 1/8g und maximal 5g (in einem Fall), im Mittel 0,675g gebraucht.

Das applizierte Heroin wurde häufig mit verschiedenen Stoffen "verlängert". Zwischen 1972 und 1975 wurde meist "Berliner-Tinke", ein Gemisch aus Morphinbase und Essigsäure sowie anderen Stoffen aus der Opiatgruppe verwendet. Außer Heroin wurden Morphinum, Apomorphin, Rohopium, Dilaudid^R, Dicodid^R, Dolantin^R, Eucodal^R und Polamidon^R als Opiate, sowie Amphetamin und Nembutal^R intravenös gespritzt.

Aber auch andere Suchtmittel wurden von den in der Mehrheit polytoxikomanen Rauschgiftsüchtigen sowohl vor als auch während des parenteralen Drogenabusus konsumiert. So wurden Cannabis, Cocain, Halluzinogene, Weckamine und Mittel zur Dämpfung der Entzugssymptomatik, wie verschiedene Neuroleptika, Tranquillantien, Hypnotika und Analgetika angegeben (Tabelle 1). Diese Drogen wurden per os, z. T. intravenös oder auch durch "sniffing", d. h. durch die Nase eingezogen, aufgenommen.

Reiner Opiatabusus war selten. Nur 6 Patienten verneinten, außer Heroin andere Drogen konsumiert zu haben.

56% der Patienten räumten ein, sich das Spritzbesteck mit anderen Drogensüchtigen geteilt zu haben.

Tabelle 1: Angaben über die vor oder während
des parenteralen Opiatabusus zu-
sätzlich eingenommenen Medikamente

	Anzahl der Pa- tienten, die das jeweilige Suchtmittel angaben
Cannabis: Haschisch, Marihuana	53
Kokain (sniffing)	6
"Glue-sniffing": z.B.: Pattex-Verdünner®	4
Halluzinogene: Meskalin, LSD	41
Weckamine ("Speed"): z.B.: Captagon®, AN 1®, Ritalin®, Percoffedrinol®, Ephedrin	21
Mittel zur Dämpfung der Entzugssymptomatik:	
Neuroleptika: z.B.: Neurocil®, Melleril®, Trofanil®, Atosil®, Haldol®	9
Tranquillantien: z.B.: Librium®, Valium®, Tranxilium®	37
Hypnotika, Sedativa: z.B.: Nembutal®, Luminal®, Vesparax®, Mandrax®, Doriden®, Distraneurin®	43
Analgetika: z.B.: Valoron®, Fortral®, Novalgin®	47

3.3.2. Angaben zum Alkohol

Der Alkoholgenuß war in 34% der Fälle als stark zu bezeichnen, wobei als stark, bzw. als häufig ein Konsum von mehr als 1 l Bier oder mehr als 2 Schnäpse jeweils pro Tag definiert wurde. 35% der Patienten negierten jeglichen Alkoholkonsum (Tabelle 2).

Tabelle 2: Angaben zum Alkoholgenuß

kein	gelegentlich/ leicht	stark/ häufig	keine Angaben
35	25	34	6

3.3.3. Anamnese der Hepatitis

Von den 100 Patienten, die leberbiotisch untersucht wurden, gaben 87 an, vor dem Drogenabusus keine Hepatitis oder Gelbsucht gehabt zu haben. 11 Patienten hatten schon zuvor eine Hepatitis durchgemacht. 2 konnten keine Angaben machen.

Eine Hepatitis nach Beginn des intravenösen Drogenabusus konnte bei 31 Patienten klinisch oder anamnestisch eruiert werden, während 64 Patienten bei der ersten Aufnahme eine frühere Gelbsucht oder erhöhte Leberwerte vor oder während des Drogenabusus nicht bekannt war. 5 Patienten konnten den genauen Zeitpunkt der parenteralen Drogenaufnahme zeitlich nicht festlegen.

25 Patienten gaben an, daß es bei ihnen nach Unterbrechung des Heroinabusus zum Ausbruch einer Gelbsucht gekommen sei.

Der Zeitraum zwischen erstmaliger intravenöser Applikation von Opiaten bis zum Auftreten der klinischen Hepatitiszeichen lag in der Mehrzahl zwischen 1 und 48 Monaten, im Mittel bei 14,7 Monaten; lediglich 4 Patienten gaben einen Zeitraum bis zu 75 Monaten an.

3.3.4. Laboruntersuchungen

3.3.4.1. Virusserologie

Zur Bestimmung der Hepatitisvirusmarker wurden zur Zeit der Aufnahme die jeweils zur Verfügung stehenden genauesten Methoden angewendet.

HBsAg wurde nur in drei Fällen nicht bestimmt. Es war anfänglich bei 48 Patienten positiv, in drei weiteren Fällen war es zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar. Bei den übrigen 46 Patienten war HBsAg nicht nachzuweisen.

Von den 51 Patienten mit positiven HBsAg konnte bei 14 auch der Subtyp bestimmt werden: in 12 Fällen handelte es sich um den Typ Y, in einem Fall um D, in einem Fall wechselte er von Y nach D.

Abbildung 1 zeigt die gefundene Virusserologie bei allen 100 Patienten und die jeweils daraus zu folgernde serologische Klassifikation der Hepatitis.

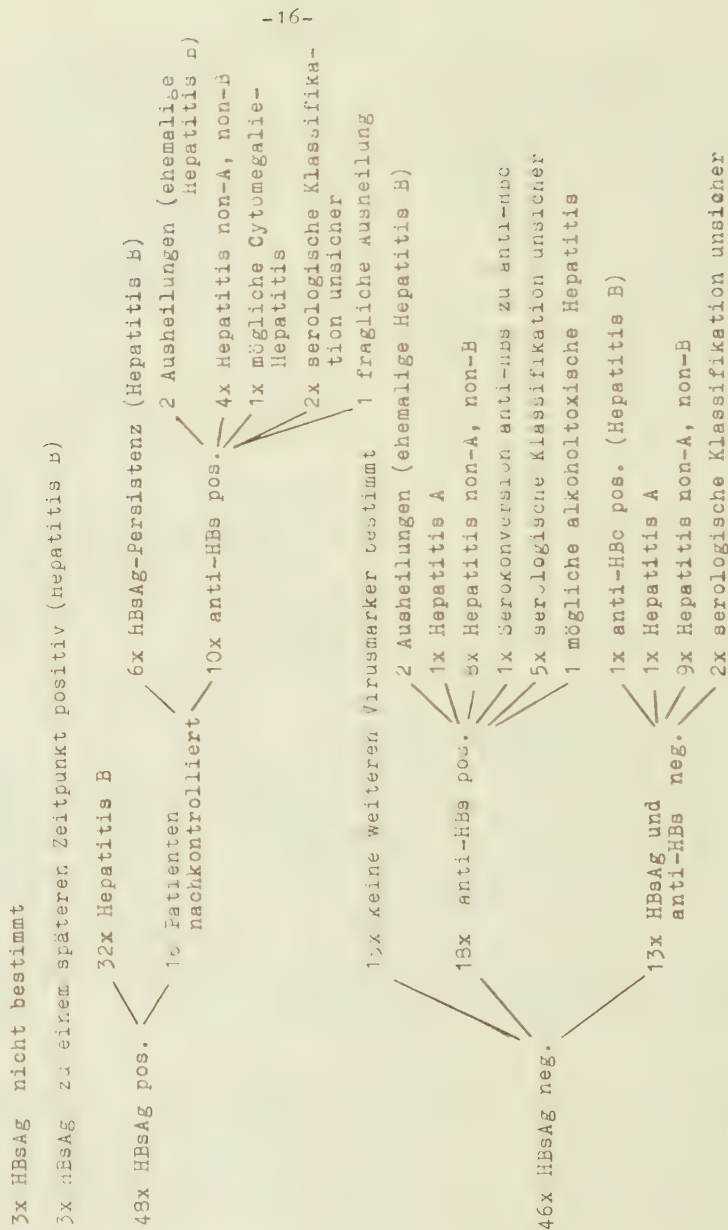
Anti-HBs konnte zu der Zeit der ersten Aufnahme bei 60% der Patienten bestimmt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Bestimmung von anti-HBs zur Zeit der ersten Aufnahme

	anti-HBs +	anti-HBs -	Summe	nicht bestimmt
48 HBsAg +	4	29	33	15
46 HBsAg -	14	13	<u>27</u> 60	<u>19</u> 34

Bei den Patienten, bei denen sowohl HBsAg als auch anti-HBs bestimmt wurden, waren anhand der serologischen und histologischen Ergebnisse, die zur Zeit der ersten Aufnahme oder bei Nachuntersuchungen gewonnen wurden, hinsichtlich der Virusserologie 3 Gruppen zu unterteilen (Abbildung 1):

Abbildung 1: ermittelte Virusserologie bei 100 Drogensüchtigen
mit parenteralem Opiatabusus



1. In der Nachuntersuchung ergab sich eine HBsAg-Persistenz.
2. Der Kontakt mit HBV führte zur anti-HBs Bildung:
 - a) Patienten, bei denen eine Serokonversion von HBsAg zu anti-HBs erfolgte.
 - b) Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme HBsAg negativ und gleichzeitig oder zu einem späteren Zeitpunkt anti-HBs positiv waren.
3. Patienten, die HBsAg und anti-HBs negativ waren.

Ad 1.: 16 der anfänglich 48 HBsAg-positiven Patienten konnten in einem Abstand von mindestens 1/2 Jahr serologisch nachuntersucht werden. Bei 6 Patienten konnte dabei eine Persistenz von HBsAg nachgewiesen werden.

Eine daraus zu folgernde Chronizität der Hepatitis wurde in allen Fällen durch eine zusätzliche histologische Kontrolle bestätigt.

Ad 2a.: Bei den übrigen 10 Patienten mit anfänglich positiven HBsAg, die serologisch und mit zwei Ausnahmen auch histologisch nachkontrolliert wurden, war eine Serokonversion von HBsAg zu anti-HBs nachweisbar.

Lediglich in 2 Fällen war hier histologisch eine Ausheilung der Hepatitis festzustellen, wobei beide Patienten den Drogenkonsum eingestellt hatten.

Eine Patientin aus dieser Gruppe verweigerte eine Zweitpunktion, ihre serologischen Laborwerte sprachen jedoch nicht für das Fortbestehen der Hepatitis.

Von den restlichen 7 Patienten wies eine Frau mit histologisch akuter Hepatitis einen erhöhten Cytomegalie-Titer auf, so daß eine Cytomegalie-Infektion nicht ausgeschlossen werden konnte.

Unter den verbleibenden 6 Patienten muß bei 4 eine non-A, non-B Hepatitis angenommen werden, da trotz Serokonversion von HBsAg zu anti-HBs im histologischen eine chronische Verlaufsform der Hepatitis zu beobachten war.

Bei 2 Patienten war eine eindeutige serologische Klassifikation der Hepatitis nicht möglich.

Ad 2b.: Bei den anfänglich 46 HBsAg-negativen Patienten konnte bei 31 anti-HBs bestimmt werden. Bei 14 waren während des ersten Klinikaufenthaltes HBsAg-Antikörper nachzuweisen, bei 4 zu einem späteren Zeitpunkt. Bei 2 von diesen 18 anti-HBs-positiven Patienten wurde histologisch eine Ausheilung der Hepatitis nachgewiesen. Bei 8 mußte angenommen werden, daß auch sie zusätzlich zu dem ehemaligen Kontakt mit HBV, der zur Antikörperbildung geführt hatte, eine Hepatitis des non-A, non-B Typs erworben hatten, da die Histologie das Bild einer chronischen oder akuten Hepatitis zeigte, serologisch aber weder Virusmarker für die A-Hepatitis gefunden werden konnten. Eine Cytomegalie- oder Mononukleose-Infektion wurde ebenfalls ausgeschlossen.

Ein Patient hatte von Anfang an zusätzlich zum positiven anti-HBs einen erhöhten anti-HAV-Titer, es handelte sich deshalb hier um eine akute A-Hepatitis, wofür auch die Histologie sprach.

Bei 3 weiteren Patienten aus dieser Gruppe wurde ein erhöhter anti-HAV-Titer nachgewiesen, die Histologie zeigte aber das Bild einer protrahiert verlaufenden Hepatitis. Es könnte sich hier um eine non-A, non-B Hepatitis mit zusätzlicher Hepatitis A handeln.

Anti-HAV wurde bei einem Patienten mit histologisch gesicherter CPH nicht bestimmt, so daß hier schwer nachzuweisen ist, ob er eine chronische non-A, non-B Hepatitis hatte oder in die Gruppe der zuletzt genannten drei Patienten einzuordnen wäre.

Eine Patientin hatte zunächst Antikörper gegen HBsAg, 4 Jahre später und bei einer Kontrolle nach einem weiteren Jahr waren sie nicht mehr nachzuweisen, anti-HBc war jedoch noch nachweisbar. Die Histologie zeigte eine chronisch persistierende Hepatitis. Eine chronische Hepatitis B mit serologisch niedrig-titrigem HBsAg kann hier angenommen werden, aber auch hier wäre eine zusätzliche non-A, non-B Hepatitis eher möglich.

Eine akute Hepatitis war bei einem anderen Patienten aus dieser Gruppe histologisch zu sichern. Anti-HAV konnte zum Zeit-

punkt der Untersuchung noch nicht bestimmt werden. Er wies allerdings einen erhöhten Cytomegalie-Titer auf, so daß hier offen bleiben muß, ob die Hepatitis durch das HAV oder das Cytomegalie-Virus hervorgerufen wurde, oder ob es sich auch hier um eine non-A, non-B Hepatitis handelt.

Auch bei dem letzten Patienten aus dieser Gruppe mit negativem HBsAg und nachgewiesenen Antikörpern gegen HBsAg konnte zum Zeitpunkt seiner Untersuchung anti-HAV noch nicht bestimmt werden. Histologisch ließ sich eine PAH sichern. Zugleich wurde aber auch eine alkoholtoxische Hepatose konstatiert. Der Patient selbst gab auch exzessive Alkoholabusus an. Hier wäre auch eine alkoholische Hepatitis in Betracht zu ziehen.

Kontakt mit HBV führte somit bei 28 darauf untersuchten Patienten zur Bildung von Antikörpern. Dennoch waren nur 4 Ausheilungen zu verzeichnen. Auf welche serologischen Formen sich die restlichen 24 nicht ausgeheilten Hepatitiden aufgliedern, gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Patienten, bei denen der Kontakt mit HBV zur Bildung von anti-HBs führte, aber histologisch keine Ausheilung zu verzeichnen war

serologische Form der Hepatitis	n
B (keine Histo., Ausheilung?)	1
A (zusätzliche, spätere)	1
non-A, non-B (zusätzliche, spätere)	12
mögliche Cytomegalie	1
mögliche alkoholtoxische	1
kein letzter Aufschluß möglich, eine Beteiligung der non-A, non-B Hep. ist in einzelnen Fällen anzunehmen	8

Ad 3.: 13 Patienten waren bei der Erstuntersuchung HBsAg-negativ, anti-HBs war nicht nachzuweisen. Ein Patient war anti-HBc positiv. Bei den verbleibenden 12 konnte bei 11 anti-HAV bestimmt werden, der in 9 Fällen negativ war. Bei diesen 9 Patienten war weder der Cytomegalie- oder Epstein-Barr-Virus (EBV)-Titer erhöht, noch der Paul-Bunell-Test positiv. Ein Ansteigen der Titer war nicht zu beobachten. Da histologisch die Hepatitis gesichert war, mußte hier von Anfang an von einer non-A, non-B Hepatitis ausgegangen werden.

Bei 2 Patienten war nur anti-HAV positiv. Eine A-Hepatitis konnte in dem einen Fall gesichert werden, in dem anderen Fall wurde histologisch eine CPH diagnostiziert; ein gleichzeitiges Vorliegen von A- und non-A, non-B Hepatitis ist auch hier anzunehmen.

Bei 15 Patienten mit anfänglich negativem HBsAg konnten keine weiteren Virusmarker bestimmt werden. Es läßt sich retrospektiv vermuten, daß es sich bei ihnen in einem nicht geringen Prozentsatz um non-A, non-B Hepatitiden gehandelt haben dürfte. Dieses ist jedoch nicht zu sichern.

Von den 100 Patienten konnte bei 70 sicher die serologische Diagnose gestellt werden. In 30% war eine sichere serologische Klassifikation nicht möglich. Sie gliedern sich wie folgt auf:

-HBsAg war negativ, HBV-Marker aber nachweisbar, davon in

4 Fällen Ausheilung der Hepatitis gesichert.

-HBsAg war negativ, andere Virusmarker konnten nicht bestimmt werden.

-durch Histologie gesicherte chronische Hepatitis bei gleichzeitig erhöhtem anti-HAV-Titer.

Eine Aufgliederung der serologisch klassifizierten Hepatitis-typen geben Abbildung 2 und Tabelle 5 wieder.

Abbildung 2: Aufgliederung der serologisch klassifizierten Hepatitistypen (n=100 Patienten)

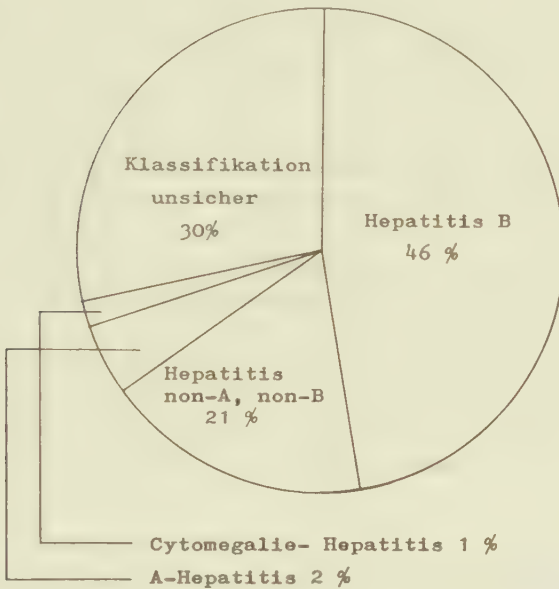


Tabelle 5: Aufgliederung der serologisch klassifizierten Hepatitistypen (n=100 Patienten)

	%
Hepatitis B	46
Hepatitis A	2
Hepatitis non-A, non-B	21
mögliche Cytomegalie	1
mögliche alkoholtoxische Hepatitis	1
serologische Klassifikation unsicher	26
HBsAg nicht bestimmt	3

Häufig konnte der stattgefunden oder bestehende Kontakt mit mehreren verschiedenen Hepatitisvirustypen nachgewiesen werden (Tabelle 6).

Unter den 46 B-Hepatitisen konnte bei 7 von 15 bestimmten anti-HAV-Titern ein Basis-Titer nachgewiesen werden. Dabei ist allerdings auch die Wahrscheinlichkeit einer inapparenten und unbemerkten Hepatitis B-Erkrankung im Kindesalter mit zu berücksichtigen.

Bei 19 Patienten mit non-A, non-B Hepatitis wurde anti-HAV bestimmt. 9 hatten einen Basistiter oder wiesen Antikörper des IgG-Typs auf. 12 von 21 Patienten mit non-A, non-B Hepatitis waren anti-HBs-positiv. Von diesen 21 Patienten hatten 6 sowohl Antikörper gegen HBsAg als auch einen anti-HAV Basistiter oder Antikörper des IgG-Typs.

Erhöhte anti-HAV-Titer, Antikörper gegen HBsAg, dazu aber das Bild einer protrahiert verlaufenden akuten Hepatitis, wurden bei 3 Patienten gefunden. Auch hier mußte von einem Mehrfachkontakt mit verschiedenen Hepatitis-Viren ausgegangen werden.

Tabelle 6: Stattgefunden oder bestehender Kontakt mit mehreren verschiedenen Hepatitis-Viren

Patienten mit	Kontakt mit HAV			
Hepatitis B	7/15	Kontakt mit HBV	Kontakt mit HBV und HAV	akute Infektion mit HAV
Hepatitis non-A, non-B	9/19	12/21	6/19	3/19

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Eine Hepatitis A fand sich in 2%, eine Hepatitis B in 46% und eine non-A, non-B Hepatitis mußte bei 21% der Fälle angenommen werden (Abbildung 2).

Bei 24 Patienten war trotz Antikörperbildung gegen HBV eine Ausheilung der Hepatitis nicht zu verzeichnen (Tabelle 4). Bei der Hälfte der Patienten aus dieser Gruppe mußte von einer zusätzlichen non-A, non-B Hepatitis ausgegangen werden.

Eine Mehrfachinfektion mit verschiedenen Hepatitisvirustypen war häufig festzustellen (Tabelle 6).

3.3.4.2. Blutchemische Parameter

Es wurden die Medianwerte von GOT, GPT, γ -GT, Bilirubin (Gesamtbilirubin), γ -Globulinen, Gesamteiweiß und Immunglobulinen ermittelt. Hierfür wurden jeweils die Maximalwerte während der aktiven Phase der Hepatitis berücksichtigt (s. a. 3.2.2.).

Tabelle 7 zeigt die unterschiedliche Erhöhung dieser Werte bei der B- und non-A, non-B Hepatitis. Dabei ergaben sich beim non-A, non-B Typ statistisch signifikant niedrigere Werte für die GOT, das Bilirubin, die γ -Globuline und die Immunglobuline ($2p < 0,05$). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den GPT-Werten wurden nicht festgestellt.

Tabelle 8 zeigt die einzelnen Laborwerte bezogen auf die histologischen Gruppen. Hierbei wurden jeweils die histologischen Ergebnisse der letzten Biopsie mit pathologischem Befund, sowie die dazugehörigen Laborwerte berücksichtigt.

Läßt man die akute Hepatitis unberücksichtigt, so zeigt die protrahiert verlaufende akute Hepatitis (PAH) die höchsten Werte bei den Transaminasen, der γ -GT und dem Bilirubin. Diese Werte liegen deutlich über der Norm, während die entsprechenden Werte der chronisch persistierenden Hepatitis (CPH) und der chronisch aktiven Hepatitis (CAH) - ausgenommen der GOT bei der CPH, deren Werte hier im oberen Grenzbereich der Norm liegen - nur mäßig über die Norm erhöht sind. Die Laborwerte der PAH entsprechen in ihrer deutlichen Erhöhung eher der akuten Hepatitis, für die im Vergleich mit der PAH auch keine statistisch signifikant höhere blutchemische Laborwerte gefunden werden konnten ($2p > 0,05$).

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch in der Höhe der Transaminasen, der γ -GT und dem Bilirubin zwischen der PAH und der CPH ($2p < 0,05$), wobei diese Werte bei der PAH stärker erhöht waren. Im Vergleich PAH mit der CAH konnten bei keinem blutchemischen Laborwert signifikante Unterschiede festgestellt werden, was jedoch auf einen zu geringen Stichprobenumfang oder eine zu große Streuung zurückgeführt werden kann.

Von 23 Patienten, bei denen eine histologische und blutchemische Nachuntersuchung in einem Abstand von mindestens 1

Tabelle 7: Vergleich von blutochemischen Laborwerten als klinische Parameter für den Krankheitsverlauf bei Hepatitis B und Hepatitis non-A, non-B unter Berücksichtigung der akuten und chronischen Verlaufsformen. Angabe der jeweiligen Medianwerte der Maximalwerte und Schwankungsbereiche.

serolog. hep.-Art	n	GOT (U/l)	GPT (U/l)	y-GT (U/l)	Bili (mg/dl)	y-Gl. (%)	Elw. (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IcA (mg/dl)
hep.B	45	184 (6-3400)	336 (4-2076)	80,5 (3-530)	2,75 (0,3-30)	23 (15,1-38,4)	7,5 (6,0-9,4)	1630 (990-3070)	364 (114-716)	270 (89-594)
Hep.non-A, non-B	22	63 (6-437)	203 (8-1335)	64 (4-151)	0,9 (0,4-6,7)	18,7 (12,1-23,2)	7,5 (6,5-8,1)	1350 (1020-2000)	208 (55-532)	183 (65-230)

Tabelle 8: Vergleich von blutochemischen Laborwerten bei den verschiedenen histologischen Hepatitisformen (Abkürzungen s. unter Methodik). Angabe der jeweiligen Medianwerte der Maximalwerte und Schwankungsbereiche.

histolog. Hep.-Form	n	GOT (U/l)	GPT (U/l)	y-GT (U/l)	Bili (mg/dl)	y-Gl. (%)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IcA (mg/dl)
AH	37	312 (22-3400)	540 (23-2076)	107 (14-520)	3,6 (0,4-31,5)	22 (15-38,3)	1625 (573-2880)	355 (55-940)	227 (81-500)
PAH	32	120 (6-1188)	383 (7-2002)	98 (1-522)	1,9 (0,4-18,8)	22 (13-38,4)	1670 (1170-4400)	317 (60-744)	232 (81-350)
CPH	23	22 (6-205)	36 (4-342)	18 (2-530)	0,6 (0,3-6,2)	21 (14-34)	1300 (1020-2050)	295 (87-405)	201 (78-283)
CAH	7	58 (39-123)	76 (58-653)	63 (8-123)	0,6 (0,4-4,8)	26 (18-38)	1920 (1430-2960)	270 (114-420)	248 (172-594)

Jahr vorliegt, konnte bei 12 sicher angenommen werden, daß sie den Drogenkonsum eingestellt hatten (52,2%). In der Histologie fand sich in keinem Fall mehr das Bild einer akuten Hepatitis (s. a. 3.3.5.). Bei diesen 12 Patienten konnten jedoch noch in einem hohen Prozentsatz erhöhte Transaminasen und erhöhte Immunglobuline der M-Fraktion festgestellt werden.

Tabelle 9 zeigt, daß von den 12 ehemaligen Drogensüchtigen die Hälfte noch nach einem Jahr pathologisch erhöhte Werte für die GOT und die Immunglobuline der M-Klasse, und mehr als die Hälfte pathologisch erhöhte Werte für die GPT aufwies.

Tabelle 9: Verteilung der Transaminasen- und IgM-Werte bei 12 ehemaligen Fixern, die seit mindestens einem Jahr keinen Drogenabusus mehr betrieben

Patienten		GOT	
	0-21 U/l	> 21 U/l	Summe
Anzahl	6	6	12
%	50	50	100
		GPT	
	0-23 U/l	> 23 U/l	
Anzahl	5	7	12
%	41,7	58,3	100
		IgM	
	0-280 mg/dl	> 280 mg/dl	
Anzahl	6	6	12
%	50	50	100

Das Ausmaß der Erhöhung zeigte allerdings keinen schweren Verlauf an. Bei der CPH und der CAH konnte dies schon bei Betrachtung aller Patienten, einschließlich derer, die nicht nachuntersucht wurden, abgelesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 10 zeigt, daß auch die PAH, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in dem durchschnittlichen Ausmaß der Erhöhung der blutchemischen Parameter am ehesten der AH gleichkam, bei der Nachuntersuchung zwar über der Norm liegende, aber ebenfalls nur geringgradig erhöhte Laborwerte zeigte.

Tabelle 10: Medianwerte der Transaminasen bei Nachuntersuchung nach mindestens 1/2 Jahr von 8 Patienten mit PAH

Histologische Hepatitisform	GOT	GPT
PAH	30 (7-118)	51 (6-361)

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Bei der Untersuchung der durchschnittlichen Transaminasenerhöhung fand sich, daß die protrahiert verlaufende akute Hepatitis zu Anfang am ehesten der akuten Hepatitis entsprach. Hier ergaben sich im Vergleich der blutchemischen Parameter bei der protrahiert verlaufenden akuten Hepatitis mit der akuten Hepatitis keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese wurden jedoch im Vergleich mit der chronisch persistierenden Hepatitis gefunden. Bei letzterer waren die Transaminasen geringer erhöht. In der Nachuntersuchung nach mindestens 1/2 Jahr waren die Transaminasen bei unveränderter Histologie allerdings nur noch mäßiggradig erhöht.

Ebenfalls nur mäßiggradige Erhöhung der Transaminasen fand sich von Anfang an bei der chronisch persistierenden und bei der chronisch aktiven Hepatitis.

Die Nachuntersuchung von ehemaligen Drogensüchtigen nach mindestens einem Jahr zeigte bei mindestens der Hälfte immer noch über die Norm erhöhte GOT-, GPT- und IgM-Werte.

Für die non-A, non-B Hepatitis wurden im Vergleich mit der Hepatitis B statistisch signifikant niedrigere Werte für die GOT, die γ -Globuline und die Immunglobuline gefunden.

3.3.5. Histologische Untersuchungen

Von allen Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose einer akuten Hepatitis aufgenommen wurden, liegt ein histologischer Befund vor, der jeweils zur Zeit der Aufnahme durch Leberblindpunktion oder bei einer Laparaskopie gewonnen wurde. Abbildung 3 faßt die Ergebnisse dieser ersten histologischen Untersuchung zusammen.

Abbildung 3: Ergebnisse der histologischen Klassifizierung zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme



AH = akute Hepatitis
PAH = protrahiert verlaufende akute Hepatitis
CPH = chronisch persistierende Hepatitis
CAH = chronisch aktive Hepatitis
LD = akute Leberdystrophie

Bei 45% wurde eine akute Hepatitis festgestellt, wobei 64% aller Patienten angegeben hatten, vor der ersten Aufnahme keine Hepatitis gehabt zu haben (s. a. 3.3.3.).

Die protrahiert verlaufende Form der Hepatitis zeigt zwar in ihrem klinischen Erscheinungsbild große Ähnlichkeit mit der akuten Hepatitis, wurde aber hier von uns auf Grund des zeitlichen Ablaufs, der sich bei den Drogensüchtigen gehäuft über einen Zeitraum von mehr als 6 Monate hinzog, zu den chronischen Verlaufsformen gerechnet. So wurde noch bei 6 von 10 Patienten,

die in der Ersthistologie das Bild einer PAH zeigten, weiterhin nach einem halben Jahr bis zu 1 Jahr das Bild einer PAH gefunden. Bei drei Patienten zeigte sich schon eine CPH, lediglich bei einem Patienten war eine abklingende AH, die später dann völlig ausheilte, zu verzeichnen (Tabelle 11).

Eindeutig chronische Verlaufsformen (CPH, CAH) wurden bei Erstuntersuchung bei insgesamt 21 von 100 Patienten festgestellt.

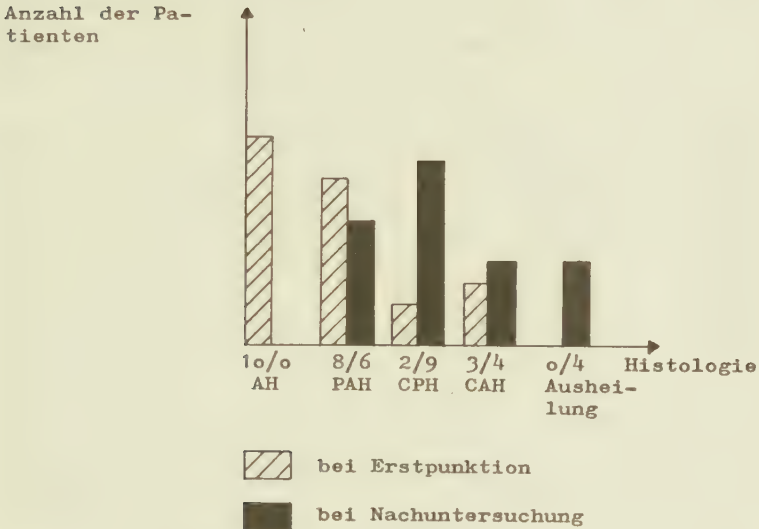
Eine Leberzirrhose konnte in keinem Fall histologisch oder klinisch gesichert werden.

Die Leber einer Patientin, die an einer akuten Leberdystrophie verstarb, zeigte Zeichen einer vorbestehenden Fibrose, so daß am ehesten an einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis gedacht werden mußte. Anamnestisch hatte diese Patientin eine akute Hepatitis, 14 Monate vor der letalen Dystrophie zurückliegend, angegeben.

In 9 Fällen wurden trotz normaler blutchemischer Laborwerte pathologische histologische Befunde registriert.

23 Patienten konnten in einem Abstand zur ersten Leberpunktion von mindestens 1 Jahr histologisch nachuntersucht werden, 4 weitere nach mindestens 1/2 Jahr. 8 von ihnen wurden insgesamt 3 Mal leberpunktiert, einer viermal. Wenn man die Ergebnisse der jeweils letzten Punktion mit denen der ersten vergleicht, ergibt sich das in Abbildung 4 dargestellte Bild.

Abbildung 4: Vergleich der histologischen Ergebnisse von 23 Patienten bei Nachpunktion in einem Abstand zur Erstpunktion von mindestens 1 Jahr



Eine akute Hepatitis war jetzt in keinem Fall mehr nachweisbar. Die PAH und die CAH blieben anzahlmäßig annähernd konstant, während die Anzahl der CPH relativ stark anstieg. Bei einem nicht geringen Teil ($n=4$) war eine Ausheilung zu verzeichnen.

Der Anteil der chronischen Hepatitiden war von 5/23 auf 13/23 gestiegen. Rechnet man die PAH als chronische Form dazu, kommt man auf eine Zahl von 19/23. Bei einem 95%-Vertrauensintervall entspricht dies hochgerechnet einem Anteil von 61-95%, also mindestens ca. 60%. Das heißt, daß in diesem Patientenkollektiv mindestens 60% der Fälle chronisch verliefen.

Eine Übersicht der histologischen Verläufe bei mehrfachen Biopsien gibt Tabelle 11 wieder. Hierbei wurden auch die serologischen Befunde mit berücksichtigt.

Abbildung 11: Histologische Verläufe bei mehrfach leberpunktierten Patienten.

n.	1. Histo.	serologisch				2. Histo.	serologisch				3. Histo.	serologisch				4. Histo.	serologisch			
		HbsAg	anti-HBs	anti-HAV	HAV		HbsAg	anti-HBs	anti-HAV	HAV		HbsAg	anti-HBs	anti-HAV	HAV		HbsAg	anti-HBs	anti-HAV	HAV
1	AH	-	-	-	1:400	normal	+	-	-	1:100	1 J.	+	-	-	n.b.	1 1/2 J.				
2	AH	+	-	-	-	PAH	+	-	-	-	1 J.									
3	AH	-	-	-	-	normal	-	-	-	+	(IgG) 1 J.									
4	AH	-	+	n.b.	n.b.	CPH	-	+	n.b.	n.b.	1 J.									
5	AH	+	-	n.b.	n.b.	PAH	-	n.b.	n.b.	3 J.	normal									
6	AH	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	CPH	-	n.b.	n.b.	2 1/2 J.	CPH									
7	AH	+	n.b.	n.b.	n.b.	PAH	+	-	n.b.	n.b.	1 J.									
8	AH	+	n.b.	n.b.	n.b.	PAH	+	+	n.b.	n.b.	1 J.									
9	AH	-	-	n.b.	n.b.	PAH	-	+	n.b.	n.b.	2 J.									
10	AH	-	-	n.b.	n.b.	PAH	-	+	n.b.	n.b.	1 J.									
11	PAH	+	+	n.b.	n.b.	PAH	-	-	-	-	3 1/2 J.									
12	PAH	-	-	-	-	CPH	-	+	+	(IgG) 1 1/2 J.	normal									
13	PAH	-	-	-	-	CPH	-	+	-	+	(IgM) 1 1/2 J.									
14	PAH	+	-	-	-	CPH	-	+	n.b.	n.b.	1 1/2 J.									
15	PAH	+	-	n.b.	n.b.	PAH	-	+	n.b.	n.b.	1 1/2 J.									
16	PAH	-	+	n.b.	n.b.	CPH	-	-	n.b.	n.b.	1 3/4 J.									
17	PAH	-	-	n.b.	n.b.	PAH	-	-	n.b.	n.b.	1 J.									
18	PAH	-	-	n.b.	n.b.	PAH	+	-	n.b.	n.b.	1 J.									
19	CPH	+	+	+	n.b.	CPH	-	+	+	+	(IgG) 5 J.									
20	CPH	-	+	+	-	CPH	-	+	+	-	1 1/2 J.									
21	CAH	+	n.b.	n.b.	n.b.	CAH	+	+	n.b.	n.b.	2 1/2 J.									
22	CAH	+	-	n.b.	n.b.	PAH	+	-	n.b.	n.b.	1 J.									
23	CAH	-	n.b.	n.b.	n.b.	CAH	+	-	+	+	7 J.									
24	AH	+	-	-	n.b.	CAH	+	-	n.b.	n.b.	3 Mo.									
25	PAH	+	n.b.	n.b.	n.b.	PAH	-	n.b.	n.b.	n.b.	6 Mo.									
26	PAH	-	+	+	+	PAH	-	+	+	+	3 Mo.									
27	CPH	-	-	-	+	CPH	-	-	-	-	7 Mo.									

n.b. = nicht bestimmt

4. Histo. CPH
serologisch: anti-HBs +, anti-HAV +, anti-HAV +
Intervall: 1 J.

Auffällig ist auch hier der hohe Anteil von Patienten (10/23), die trotz anti-HBs Bildung eine chronische Verlaufsform der Hepatitis im histologischen Bild zeigten (s.a. 3.3.4.1.). Wie schon erwähnt, liegen in diesen Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit chronische non-A, non-B Hepatitiden bei früherer B-Hepatitis vor. Von 11 B-Hepatitiden gingen 9 in die chronische Verlaufsform über, 2 heilten aus.

In welche Richtung die einzelnen histologischen Formen anzahlmäßig verliefen, gibt Tabelle 12 wieder.

Tabelle 12: Verlauf der einzelnen histologischen Formen zum Zeitpunkt der letzten Punktion nach mindestens 1 Jahr. In Klammern zuzügl. die Anzahl in einem Abstand nach mindestens 1/2 Jahr

		letzte Histologie				
		AH	PAH	CPA	CAH	normal
Histologie						
1. Punktion						
10(11)	AH	-	3	2	2(3)	3
8(10)	PAH	-	2(4)	5	-	1
2(3)	CPH	-	-	2(3)	-	-
3	CAH	-	1	-	2	-
23(27)		-	6(8)	9(10)	4(5)	4

In den Tabellen 13a und 13b wurde die Tabelle 12 nochmals in eine Gruppe, die den Drogenabusus eingestellt hatte (clean), und eine andere Gruppe, mit unverändertem parenteralen Drogenabusus unterteilt.

Tabelle 13a: Verlauf der histologischen Formen bei n=12
Patienten mit eingestelltem Drogenabusus

		letzte Histologie				
		AH	PAH	CPA	CAH	normal
Histologie						
1. Punktion						
5	AH	-	-	1	1	3
3	PAH	-	1	1	-	1
2	CPH	-	-	2	-	-
2	CAH	-	1	-	1	-
12		-	2	4	2	4

Tabelle 13b: Verlauf der histologischen Formen bei n=11
Patienten mit unverändertem i.v.-Drogenabusus

		letzte Histologie				
		AH	PAH	CPH	CAH	normal
Histologie						
1. Punktion						
5	AH	-	3	1	1	-
5	PAH	-	1	4	-	-
-	CPH	-	-	-	-	-
1	CAH	-	-	-	1	-
11		-	4	5	2	-

Eine histologische Ausheilung war nur in der Gruppe mit eingestelltem Drogenabusus nachzuweisen.

Die akute Form der Hepatitis ging in dieser Gruppe in 3 Fällen in eine Ausheilung über, in einem Fall in eine CAH, in keinem Fall aber in eine PAH. Bei weiterbestehendem Drogenabusus geschah dies allerdings in 3 von 5 Fällen.

In den beiden Fällen von CPH zur Zeit der Erstpunktion trat trotz Einstellung des Drogenabusus keine Änderung des Befundes ein.

Die PAH ging in 4 von 5 Fällen, die den Drogenkonsum nicht aufgaben, in die CPH über, in einem Fall persistierte sie. Bei den Patienten mit eingestelltem Drogenabusus heilte die PAH in einem Fall aus, in einem Fall ging sie in die CPH über, im dritten Fall persistierte sie.

Bei den beiden CAH kam es in einem Fall zu einer deutlichen Befundverbesserung, nachdem der Drogenabusus eingestellt worden war.

Toxische Schädigungen oder Läsionen, sowie ein histologisches Bild, das als toxische Hepatose bezeichnet wurde, fanden sich in 9 von allen 100 Fällen. In jedem Fall konnte Alkoholabusus in unterschiedlich starkem Ausmaß nachgewiesen werden: Von 6 Patienten wurde starker, von den restlichen 3 gelegentlicher Alkoholkonsum angegeben (Definition s. a. 3.3.2.).

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Schon bei der Erstuntersuchung fand sich bei 21% der Patienten eine chronische Hepatitis.

In 9% der Fälle wurde trotz normaler blutchemischer Parameter ein pathologischer histologischer Befund erhoben.

Bei mehr als der Hälfte der nachuntersuchten Patienten mit protrahiert verlaufender akuter Hepatitis wurde eine unveränderte Histologie beobachtet.

Insgesamt fanden sich in der Nachuntersuchung nach mindestens 1 Jahr bei 19 von 23 Patienten chronische Hepatitiden. Es hatten davon 9 eine chronisch persistierende, 6 eine protrahiert verlaufende akute und 4 eine chronisch aktive Hepatitis. Statistisch hochgerechnet bedeutet das, daß mit mindestens 60 % chronischen Verlaufsformen zu rechnen ist. Eine Leberzirrhose wurde allerdings in keinem Fall diagnostiziert.

Einstellung des Opiatabusus führte in 4 von 12 Fällen zur Befundverschlechterung und in 5 von 12 Fällen zur Befundverbesserung, davon in 4 Fällen zur Ausheilung.

Bei Patienten mit unverändertem Drogenkonsum war in keinem Fall eine Verbesserung oder Ausheilung zu beobachten.

3.3.6. Statistik

Eine klare statistische Aussage konnte bei einem solch inhomogenen Kollektiv, wie es Drogensüchtige mit parenteralem Abusus darstellen, nicht getroffen werden.

Statistisch gesichert wurden bei dem Vergleich der blutchemischen Parameter und bei der Auswertung der histologischen Nachuntersuchung von 23 Patienten folgende Ergebnisse:

Bei den Medianwerten der jeweiligen Maximalwerte von den blutchemischen Parametern im Vergleich der protrahiert verlaufenden akuten Hepatitis mit der chronisch persistierenden Hepatitis ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Transaminasen, der γ -GT und dem Gesamtbilirubin ($2p < 0,05$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich jedoch im Vergleich mit der akuten Hepatitis, ebenso wenig mit der chronisch aktiven Hepatitis (jeweils $2p > 0,05$), was jedoch im letzteren Fall auf einen zu geringen Stichprobenumfang ($n=7$) oder eine zu große Streuung zurückgeführt werden kann.

Die statistische Berechnung des Anteils der chronischen Hepatitiden bei der Nachuntersuchung nach mindestens 1 Jahr ergab, daß man bei diesem Patientenkollektiv mit mindestens 60% chronischen Hepatitisverläufen zu rechnen hat.

4. DISKUSSION

Bei der Erstuntersuchung von 100 Patienten mit parenteralem Drogenabusus, die auf die Infektionsstation aufgenommen wurden, und die eine Leberpunktion zuließen, wurde bei 45 Patienten die Diagnose der akuten Hepatitis histologisch gesichert. Bei den restlichen 65 Patienten konnten ebenfalls histologisch Hepatitisformen gesichert werden.

Der Zeitraum von durchschnittlich 14,7 Monaten vom ersten "Schuß" bis zum Auftreten der ersten klinischen Hepatitiszeichen zeigt den Zusammenhang zwischen intravenösem Opiatabusus und Auftreten der Hepatitis. Auch die Angabe von nur 11 Patienten, eine Hepatitis in der Zeit vor dem Opiatabusus gehabt zu haben, weist in diese Richtung.

Epidemiologische Studien der letzten Zeit von Kollektiven Nicht-Drogensüchtiger zeigen, daß ein Übergang von akuter in eine chronische Hepatitis in 10-15% aller Fälle eintritt (25, 65, 74). Bei der Hepatitis B muß bei 5-10% mit chronischen Verlaufsformen gerechnet werden (14, 52, 84). Verglichen mit der Hepatitis B besteht bei der non-A, non-B Hepatitis eine deutlich erhöhte Tendenz zum Übergang in die chronische Verlaufsform (28, 33, 35). Die Häufigkeit wurde dabei auf ca. 25-30% geschätzt (33, 35). Dagegen wird bei der Hepatitis A davon ausgegangen, daß ein Übergang in eine chronische Verlaufsform so gut wie ausgeschlossen ist (25, 50).

Von verschiedenen Autoren wurde schon darauf hingewiesen, daß, verglichen mit Normalkollektiven, bei Drogensüchtigen mit parenteralem Drogenabusus eine weitaus höhere Tendenz für den Übergang von akuter Hepatitis zu einer chronischen Verlaufsform besteht (s.a. 2.).

Wir konnten dies durch die vorliegende Untersuchung bestätigen.

Norris und Potter fanden in einer Autopsiestudie verstorbener Drogensüchtiger in 27 von 36 Fällen Zeichen einer chronischen Entzündung, wobei nicht bekannt war, ob zuvor schon eine Hepatitis aufgetreten war (57). Aenishänslin et al. beobachteten in 23 von 44 Fällen chronische Hepatitiden, wobei sie allerdings auch chronische Hepatitiden dazurechneten, von denen

eine histologische Verlaufskontrolle fehlte. Hier konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, wie sich das Krankheitsbild weiterentwickelte, und ob nicht u. U. sogar eine Ausheilung zu verzeichnen war.

Wir stellten bei Erstuntersuchung Drogensüchtiger bei 21 von 100 eine chronische Verlaufsform (ohne PAH) fest (Abbildung 3), ein Ergebnis, das schon deutlich über dem erwarteten Durchschnitt bei Nicht-Drogensüchtigen liegt. Bei 6 von 10 Patienten, die in der Ersthistologie die protrahiert verlaufende akute Form zeigten, änderte sich dieses Bild bei histologischen Nachuntersuchungen nach mindestens 1/2 Jahr nicht (Tabelle 11). Man könnte deshalb vermuten, daß in diesem Kollektiv ein hoher Prozentsatz der als PAH befundenen Hepatitiden schon zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung chronisch verlief. Damit wäre ein sehr viel höherer Prozentsatz als die gefundenen 21 von 100 schon bei der ersten Untersuchung als chronisch einzustufen.

Bei den 23 in einem Abstand von mindestens 1 Jahr biopsisch nachkontrollierten Patienten fanden wir bei mindestens 60% eine chronische Verlaufsform (die PAH wurde mitgerechnet, s.a. 3.3.5.). Diese Zahlen bestätigen die Angaben in der Literatur.

Von 13 non-A, non-B Hepatitiden waren nach einem Zeitraum von 1 Jahr und mehr 12 chronisch, 1 heilte aus. Damit wäre zum einen nochmals die Tendenz zur Chronizität der Hepatitis bei Fixern wiedergegeben, zum anderen könnte auch an diesen Zahlen die beschriebene hohe Tendenz der non-A, non-B Hepatitis zum Übergang in eine chronische Verlaufsform abgelesen werden.

Das relativ häufige Auftreten der non-A, non-B Hepatitis und ihr häufig zu beobachtender Übergang in eine chronische Verlaufsform auch bei Kollektiven Nicht-Drogensüchtiger, ließe die Vermutung zu, daß die Chronizität, zumindest bei diesem Typ der Hepatitis mit dem Opiatabusus nicht in Verbindung stünde. Die vergleichsweise annähernd gleich häufig beobachtete Chronizität der Hepatitis B und der prozentual weitaus häufigere Übergang in die chronische Verlaufsform in diesem Kollektiv verglichen mit Nicht-Drogensüchtigen auch bei der non-A, non-B Hepa-

titis stützen jedoch die Hypothese, daß diese Beobachtung in ursächlichem Zusammenhang mit dem parenteralen Drogenabusus steht.

Insgesamt gesehen kann von einem vergleichsweise klinisch milden Verlauf ausgegangen werden. Die Mehrzahl der Fälle weist zwar chronische Veränderungen auf, verglichen aber mit Nicht-Drogensüchtigen, bei denen eine chronisch-aktive Hepatitis fast ausnahmslos in eine Leberzirrhose übergeht, mit einer Überlebenszeit von weniger als 5 Jahren (73), scheint die chronische Hepatitis bei Drogensüchtigen mit parenteralem Drogenabusus einen prognostisch günstigeren Verlauf zu nehmen.

So konnte bei einem Patienten (Nr. 21 in Tabelle 11), bei dem zweimal histologisch in einem Abstand von 2 1/2 Jahren eine CAH gesichert worden war, auch nach 6 1/2 Jahren klinisch kein Anhalt für den Übergang in eine Leberzirrhose gefunden werden!

Es kann als hinreichend gesichert angenommen werden, daß es sich bei der "Fixer-Hepatitis" um eine durch verschiedene Erreger ausgelöste Virushepatitis handelt. Wir fanden bei 51% der Patienten ein positives HBsAg. Bei weiteren 18% konnte der Kontakt mit HBsAg durch den Nachweis von anti-HBs gesichert werden. Der bei Drogenabhängigen fast regelmäßig auftretende Subtyp Y des HBsAg, laut Literatur bei 94% der Fälle (69), konnte bei 12 von 14 Fällen festgestellt werden.

Eine A-Hepatitis wurde in 2 Fällen gesichert, und in 21 von 100 Fällen mußte von einer non-A, non-B Hepatitis ausgegangen werden (Abbildung 2, Tabelle 5).

Ein Kontakt mit mehreren verschiedenen Virustypen konnte bei einem hohen Prozentsatz der Fälle festgestellt werden (Tabelle 6).

In 60 Fällen konnte anti-HBs bestimmt werden, wobei dieser Antikörper bei 28 Patienten nachweisbar war. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben in der Literatur (6, 13, 40).

Gefundene statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Auftreten von HBsAg bei Drogensüchtigen mit parenteralem Drogenabusus und Drogensüchtigen mit nicht-parenteralem Abusus machen den parenteralen Infektionsmodus dieser Gruppe wahrscheinlich (6). Unzureichendes steriles Spritzbesteck

und häufiges "Weiterreichen" der Spritze - in unserer Untersuchung in 56% der Fälle zugegeben - unterstützen die Hypothese der wiederholten Virusinokulation durch kontaminiertes Spritzbesteck.

Die virale Genese der Hepatitis wird vereinzelt noch angezweifelt. So wurden z.B. Drogenverlängerungssubstanzen, die Droge selbst, Alkohol, die verminderte Abwehrkraft und Unterernährung als direkte Ursachen für den Leberschaden angesehen. Die direkte hepatotoxische Wirkung von Heroin konnte inzwischen ausgeschlossen werden (8). Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen exzessiven Alkoholabusus und toxischen Leberschaden konnten wir lediglich in 9% der Fälle finden. Auch hier wäre aber eine vorbestehende oder gleichzeitige Virushepatitis möglich. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen vermehrtem chronischem Verlauf und gleichzeitig bestehendem starken Alkoholabusus konnte noch nicht nachgewiesen werden (1).

Wahrscheinlicher ist die Hypothese, daß Heroin selbst, die mit ihm applizierten Verunreinigungsstoffe oder beides zusammen eine immunologische Dysfunktion herbeiführt (5, 9, 59, 63, 71, 74, 75). Hierdurch könnte die auch in unserer Studie beobachtete, überdurchschnittlich häufig auftretende Chronizität erklärt werden. Eine ebenfalls bei unseren Patienten häufig anzutreffende Unterernährung könnte für eine immunologische Insuffizienz mitverantwortlich sein (17). Die Ergebnisse unserer Untersuchung könnten die These einer gestörten Immunitätslage bei Drogensüchtigen mit intravenösen Opiatabusus stützen. Wir fanden in Übereinstimmung mit der Literatur (1, 13, 32) zum einen im Vergleich zu anderen Kollektiven relativ geringgradig erhöhte Werte für die blutchemischen Parameter (Tabelle 7). Dies zeigte sich besonders bei den chronischen Verlaufsformen (Tabellen 8, 10). Zum anderen wurden Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Virustypen sowohl zeitlich kurz aufeinander folgend als auch zur gleichen Zeit überdurchschnittlich häufig beobachtet (Tabelle 6).

Nach neueren Untersuchungen scheint bei der Virushepatitis B vom HBV selbst kein zytopathogener Effekt auszugehen. Die Leberzellschädigung soll erst durch die immunologische

Reaktion gegen das Virus in der Zelle und an der Zelloberfläche hervorgerufen werden (2, 18, 45, 81). Der Verlauf einer virusinduzierten Hepatitis soll damit wesentlich vom Immunstatus des Organismus abhängig sein (2). So soll Immunstimulation Viruselimination mit anschließender Ausheilung oder entgegengesetzt eine Aktivierung einer Virushepatitis bewirken.

Unter der Annahme, daß Heroin die Immunitätslage des Organismus negativ beeinflußt (5, 9), müßte ein Entzug der Droge eine gewisse Erholung oder sogar Immunstimulation bewirken. Dies könnte zur Folge haben, daß sich das Krankheitsbild verschlechtert oder auch bessert.

Unsere Beobachtungen könnten diese Hypothese unterstützen. Tabelle 13a zeigt, daß 4 Patienten nach Drogenaufnahme ein normales Bild in der Leberhistologie zeigten. Bei einer Patientin entstand jedoch aus einer zunächst akuten Hepatitis eine chronisch aktive Hepatitis (Nr. 2 in Tabelle 11), nachdem sie den Opiatabusus nachweislich eingestellt hatte. Bei einem anderen Patienten, der ebenfalls clean wurde, war das gleiche Bild zu beobachten (Nr. 24 in Tabelle 11). Beide zeigten HBsAg-Persistenz. Auch die anamnestische Angabe von 25 Patienten, daß es bei Unterbrechung des Opiatabusus zum Ausbruch einer Gelbsucht gekommen sei, würde dafür sprechen, daß Heroin eine immunsuppressive Wirkung haben kann. Die Aussage einer 27 Jahre alten Fixerin, die innerhalb eines 9-jährigen Drogenabusus 8 ikterische Hepatitisschübe ("bouts") bei histologisch gesicherter protrahiert verlaufender akuter Hepatitis angab, verstärkt die oben genannte Annahme: "Ich drücke mir die Gelbsucht durch Verdopplung der Dosis weg", womit sie meinte, daß damit die Hautfarbe wieder normal geworden wäre.

Tabelle 13b zeigt, daß bei unverändertem Drogenabusus keine Ausheilung zu verzeichnen war. Bei diesen Fällen wäre deshalb zu vermuten, daß es dem Organismus des Fixers nicht gelang, das Virus mit den üblichen immunpathogenetisch erklärbaren Mechanismen (46) zu eliminieren. Eine partiell eingeschränkte Immunantwort des Fixers könnte dies erklären.

Auf die Mehrfachinfektion mit verschiedenen Hepatitisviren wurde schon hingewiesen. Wir konnten dabei für das Auf-

treten der non-A, non-B Hepatitis mit 21% der Fälle eine ähnlich hohe Frequenz, wie an anderer Stelle beschrieben, feststellen (55). Auch bei den Serumenzymaktivitäten, der γ -Globulin Fraktion und den Immunglobulinen fanden wir gleichfalls statistisch signifikant niedrigere Werte als bei der B-Hepatitis.

Daß die Hepatitis A in unserer Studie im Vergleich zur Studie von Norkans et al. (55) seltener auftritt (2%), mag auch daran liegen, daß Norkans und Mitarbeiter die Diagnose einer Hepatitis A meist nur klinisch und serologisch stellten. Sie sahen bei 71 Patienten mit mehreren Hepatitisepisoden in 23 Fällen (32%) die Hepatitis durch das HAV verursacht. Obwohl in unserer Studie in mindestens 4 Fällen serologisch alle Zeichen für eine Hepatitis A sprachen, konnten wir jedoch histologisch nachweisen, daß es sich in allen Fällen um eine chronische Verlaufsform der Hepatitis handelte (s.a. 3.3.4.1.). Wenn man, wie allgemein angenommen (2, 50), davon ausgeht, daß die Hepatitis A nicht chronisch verläuft, mußte hier die Diagnose einer chronisch verlaufenden non-A, non-B Hepatitis gestellt werden. Solange aber keine Virusmarkersysteme für den oder die non-A, non-B-Typ/Typen zur Verfügung stehen, könnte hier jedoch auf dem Boden einer gestörten Immunantwort des Opiatsüchtigen die Möglichkeit einer protrahierten Form der Hepatitis A, die sonst nicht bekannt ist, mit einbezogen werden.

Die in unserer Untersuchung gefundene Häufigkeit des Kontaktes mit verschiedenen Hepatitis-Erregern deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Bei 7 von 15 Patienten mit Hepatitis B wurde ein ehemaliger Kontakt mit HAV, bei 12 von 21 Patienten mit non-A, non-B Hepatitis ein Kontakt mit HBV, dazu bei 9 aus dieser Gruppe mit HAV nachgewiesen (Tabelle 6). Durch die jeweils gleichzeitig durchgeführte histologische Untersuchung und die bei einem Teil erfolgte histologische Nachuntersuchung konnte jedoch in einem hohen Prozentsatz (s.o.) eine chronische Hepatitisverlaufsform festgestellt werden. Es erscheint deshalb wahrscheinlich, die als einzeln beschriebenen Hepatitis-"Attacken" eher als Infektion mit einem jeweils neuen Agens auf dem Boden einer bestehenden chronischen Hepatitis anzusehen. Auf Grund unserer Ergebnisse kann eine Ausheilung zwi-

schen den einzelnen Episoden, wie von Norkans et al. oder Iwarson et al. an Hand von zwischendurch normalisierten Serumenzymaktivitäten beschrieben, nicht angenommen werden.

Allein in 9 Fällen fanden wir blutchemisch normalisierte Laborwerte, die histologische Untersuchung zeigte aber dennoch einen pathologischen Befund der Leber (s. 3.3.5.).

Wir konnten in 21 von 100 Fällen unter Berücksichtigung der üblichen Kautelen mit einiger Sicherheit eine Hepatitis des non-A, non-B-Typs annehmen (Tabelle 5), in 8 weiteren Fällen erschien zumindest die Beteiligung dieses Typs wahrscheinlich (Tabelle 4). Bei 15 weiteren HBsAg-negativen Patienten war durch noch nicht zur Verfügung stehende Methoden eine weitere Klassifizierung nicht möglich. Es läßt sich nur vermuten, daß auch hier non-A, non-B Hepatitiden beteiligt waren.

Die Ergebnisse zeigen, daß ein Drogensüchtiger hepatiskrank und damit infektiös sein kann, auch wenn er laborchemisch Normalwerte aufweist, und die Virusserologie negativ ist. Daher sollte in Anbetracht der Tatsache, daß sich ein nicht geringer Prozentsatz der Süchtigen die Beschaffung der Drogen durch Blutspenden finanziert, grundsätzlich bei Blutspendern eine Drogenanamnese erhoben werden. Drogensüchtige sollten in keinem Fall zu Blutspenden zugelassen werden.

Die Prognose der Hepatitis bei Fixern scheint nicht völlig aussichtslos zu sein. Bei 4 Patienten konnte eine Ausheilung der Hepatitis festgestellt werden. Als unbedingte Voraussetzung dafür erweist sich die strikte Einstellung des Drogenabusus.

Aber auch bei ehemaligen Drogensüchtigen mit erwiesenem Drogenentzug persistiert die Hepatitis häufig. Von 12 nachuntersuchten Patienten mit eingestelltem Drogenabusus mußte noch nach 1 Jahr und länger bei 8 histologisch eine chronische Verlaufsform konstatiert werden. Wie schon 1972 Cherubin et al. (11) feststellten, sind bei einem hohen Prozentsatz auch nach Einstellung des Drogenkonsums Transaminasenerhöhungen festzustellen. Wir fanden bei 7 von 12 eine über die Norm erhöhte GPT, und bei 6 von 12 eine über die Norm erhöhte GOT, bzw. Immunglobuline der Klasse M (Tabelle 9), dies ebenfalls noch nach einem

Jahr und länger. In welche Richtung sich bei diesen Patienten die noch bestehende Hepatitis entwickelt, wäre durch erneute histologische Nachuntersuchungen zu klären.

Inwieweit der pathologische somatische Befund für den einzelnen Drogensüchtigen in seiner meist für ihn folgenschwerer beeinträchtigten psychosozialen Gesamtsituation überhaupt relevant sein kann, muß an dieser Stelle offen bleiben. Es ist anzunehmen, daß der Ausgang der Hepatitis für ihn im Vergleich zu den psychischen und sozialen Folgen seiner Sucht eine untergeordnete Rolle spielt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

100 Drogensüchtige mit parenteralem Drogenabusus, die in dem Zeitraum von 1971-1981 wegen akuter Hepatitis in der Infektionsabteilung des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin aufgenommen und behandelt worden sind, wurden einer genaueren Analyse unterzogen.

Von allen 100 Patienten liegt mindestens ein leberbiopisches Untersuchungsergebnis vor.

Von 23 Patienten aus dieser Gruppe, die nach mindestens 1 Jahr leberbiopisch nachuntersucht wurden, hatten 9 eine chronisch persistierende, 6 eine protrahiert verlaufende akute und 4 eine chronisch aktive Hepatitis. Statistisch hochgerechnet bedeutet dies, daß man in mindestens 60% der Fälle mit einer chronischen Verlaufsform zu rechnen hat.

Die Hepatotoxizität von Heroin ist nach der Literatur auszuschließen. Es wird jedoch von uns angenommen, daß die zugeführten Opiate eine Schwächung der Immunantwort im Organismus des Opiatsüchtigen induzieren und damit die Viruselimination behindern. Drogenentzug müßte nach dieser Theorie zu einer gewissen Immunstimulation mit möglicher Viruselimination und anschließender Ausheilung oder entgegengesetzt zu einer Aktivierung der Hepatitis mit Verschlechterung des Krankheitsbildes führen, wobei bei letzterer Möglichkeit eine gegen Virus- und Leberantigene gerichtete Immunreaktion bei Viruspersistenz für die Aktivierung der Hepatitis verantwortlich zu machen wäre.

Die gefundenen Ergebnisse sprechen für diese Theorie:

- häufig wurden durchschnittlich nur mäßiggradig erhöhte blutchemische Parameter und ein meist unauffälliger physikalischer Befund bei pathologischem Histologiebefund gefunden. Allein in 9 Fällen waren trotz jeweils pathologischer histologischer Befunde die Transaminasen im Normbereich,

- häufig waren nur geringgradige histologische Veränderungen in Form der protrahiert verlaufenden akuten Hepatitis zu sehen. Leberzirrhosen wurden in keinem Fall beobachtet,

- nach Drogenentzug kam es in 25 Fällen zum Ausbruch der Hepatitis mit Gelbsucht, und in 4 von 12 nachkontrollierten

Fällen zu einer Verschlechterung des histologischen Bildes, davon in 2 Fällen zu einem Übergang in die chronische aktive Form der Hepatitis bei HBsAg-Persistenz. Andererseits wurde aus derselben Gruppe in 4 Fällen nach Einstellung des Drogenkonsums eine Ausheilung der Hepatitis histologisch festgestellt.

Auch die häufig beobachteten multiplen Hepatitisattacken bei diesem Kollektiv, die auf Mehrfachinfektionen mit jeweils verschiedenen Hepatitis-Viren bei bestehender chronischer Hepatitis zurückgeführt werden, könnten mit einer Schwächung der Immunantwort erklärt werden.

Die Hepatitis des non-A, non-B Typs konnte in mindestens 21 von 100 Fällen durch Ausschußdiagnose und Histologie sicher diagnostiziert werden. Eine anzahlmäßige stärkere Beteiligung dieses Typs muß jedoch angenommen werden.

Auf Grund des häufigen Auftretens der non-A, non-B Hepatitis in diesem Kollektiv und auf Grund des unauffälligen chronischen Verlaufs mit Laborwerten, die teilweise im Normbereich liegen, wird dringend davon abgeraten, Drogensüchtige mit parenteralem Drogenabusus zum Blutspenden zuzulassen.

Bei strikter Einstellung des Drogenabusus ist eine Ausheilung der Hepatitis offensichtlich möglich.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AENISHÄNSLIN H.W., STADLER G.A., BIANCI L., GUDAT F.,
CARMANN H.: Hepatitis bei Drogensüchtigen.
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 857-865
2. ARNOLD W.: Systematik und Verlauf der chronischen Hepatitis.
Int. Welt 7 (1980) 253-262
3. BARRET P.V.D., BOYLE J.D.: "Hippie Hepatitis": The possible
Role of Methamphetamine in Chronic Active Hepatitis.
Gastroenterology 54 (1968) 1219-1223
4. BERG P.A.: Epidemiologie und Klinik der non-A, non-B Hepa-
titis.
Dtsch. Med. Wschr. 105 (1980) 1404-1406
5. BLANCK R.R., REAN N., DEEGAN M.J.: Immunoglobins in Heroin
Users.
Am. J. Epidemiol. 111 (1) (1980) 81-86
6. BLANCK R.R., REAN N., CONRAD M.: Hepatitis B Antigen and An-
tibody in Heroin Users.
Am. J. Gastroenterol. 71 (1979) 164-167
7. BLUMBERG B.S., ALTER H.J., VISNACH S.: A new antigen in Leu-
kemia sera.
JAMA 191 (1965) 541-546
8. BROOKS F.P., DENAN G.A., POTTER Jr. H.P., REINHOLD J.G.,
NORRIS R.F.: Liver function test in morphine-addicted
and in nonaddicted Rhesus Monkeys.
Gastroenterology 44 (1962) 287-290
9. BROWN S.M., STIMMEL B., TAUB R.N., KOCHWA S., ROSENFELD
R.E.: Immunologic Dysfunktion in Heroin Addicts.
Arch. Intern. Med. 134 (1974) 1001-1006
10. CHERUBIN C.E.: The medical sequelae of narcotic addiction.
Ann. Intern. Med. 67 (1967) 23-33
11. CHERUBIN C.E., KANE S., WEINBERGER D.R., WOLFE E., MCGINN T.:
Persistence of Transaminase Abnormalities in Former Drug
Addicts.
Ann. Intern. Med. 76 (1972) 385-389
12. CHERUBIN C.E., ROSENTHAL W.S., STENGER R.B., PRINCE A.M.,
BADEN M., STRAUSS R., MCGINN T.: Chronic Liver Disease
in Asymptomatic Narcotic Addicts.
Ann. Intern. Med. 76 (1972) 391-395
13. CHERUBIN C.E., SCHAEFER R.A., ROSENTHAL W.S., MCGINN T.,
FORTE F., PURCELL R., WALMSLEY P.: The natural history
of liver disease in former drug users.
Am. J. Med. Sci. 272 (1976) 244-253

14. CHIRAMONTE M., DARDANONI L., FARINI R., FILIPAZZO G., GENOVA G., NACCARATO R., PAGLIARO L., SPANO C.:
Observations on acute phase and follow-up of similar series of cases of HB-Ag positive and Hb-Ag negative Hepatitis.
Rendic. Gastroenterol. 6 (1974) 1-7
15. COLOMBO M., DEL NINNO E., DeFRANCHIS R., IDÈO G., DIOGUARDI N.: Hepatitis-Associated Antigen and Liver Abnormalities in Asymptomatic Drug Abusers.
Digestion 8 (1973) 472-473
16. DAVIS L.E., KALUSEK G., RUBENSTEIN E.: Hepatitis associated with illicit use of intravenous metamphetamine.
Public Health Report 85 (1970) 809-813
17. DIONIGI R., GNAS F., BONERA A., DOMINIONI L.: Nutrition and Infection.
J. Parent. and Enteral Nutrition 3 (1979) 62-68
18. DUDLEY F.J., GIUSTINO V., SHERLOCK S.: Cell-mediated Immunity in Patients for Hepatitis-associated Antigen.
Brit. Med. J. 4 (1972) 754-756
19. EDLAND J.F., Liver disease in Heroin Addicts.
Hum. Pathol. 3 (1972) 75-84
20. FEINSTONE S.M., PURCELL R.H.: Non-A, non-B Hepatitis.
Ann. Rev. Med. 29 (1978) 359-366
21. GASTPAR M., LADEWIG D., RICHTER R., WEIDMANN M.: Intravenöse Drogenapplikation und Hepatitis bei Jugendlichen in Basel.
Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974) 1173-1181
22. GELB A.M., MILDVAN D., STENGER R.J.: The Spectrum Causes of Liver Disease in Narcotic Addicts.
Am. J. Gastroenterol. 67 (1977) 314-318
23. GORODETZKY C.W., SAPIRA J.D., JASINSKI D.R., MARTINI W.R.: Liver disease in narcotic addicts: 1) The role of the drug.
Clin. Pharmacol. Therap. 2 (1968) 720-724
24. DeGROOTE J., DESMET V., GEDICK P., KORB G., POULSEN H., POPPER H., SCHEURER P.J., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E., WEPLER W.: Einteilung der chronischen Hepatitis.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 346 (1969) 199-203
25. HADZIYANNIS S.J.: Chronic viral hepatitis.
Clin. Gastroenterol. 3 (1974) 391-408
26. HAENSCH G., STADLER G.A.: Hepatitis nach Drogenmißbrauch.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1623-1626

27. HEILMANN K., HÖPKER W.-W., LINHART P., WEIZEL A.:
Hepatitis mit und ohne Drogenabusus: Vergleichende morphologische Untersuchungen.
Zschr. Gastroenterol. 11 (1973) 411-420
28. HOOFNAGLE J.H., GERETY R.J., TABOR E., FEINSTONE S.M.,
BARKER L.F., PURCELL R.H.: Transmission of Non-A, Non-B Hepatitis.
Ann. Int. Med. 87 (1977) 14-20
29. HÜBNER K.: Persistierende akute Hepatitis.
VI. Lebersymposium Vulpera/Schweiz (1977)
30. HUNTER J.M., CARELLA R., WILLIAMS J., TAYLOR P.E., ZUCKERMAN A.J.: The Australia (Hepatitis associated) Antigen amongst heroin addicts attending a London addiction clinic.
J. Hyg. London 69 (1971) 565-570
31. IRETON H.J.C., GUST I.D., MOON W.J., LEHMANN N., STENING G.F., SMALLWOOD R.A.: The Covert Liver Disease of Drug Addicts.
Aust. N. Z. J. Med. 4 (1974) 444-449
32. IWARSON S., LUNDIN P., HOLMGREN P., HERMODSSON S.:
Multiple Attacks of Hepatitis in Drug Addicts: Biochemical, Immunochemical, and Morphologic Characteristics.
J. Inf. Dis. 127 (1973) 544-550
33. IWARSON S., LINDBERG J., LUNDIN P.: Progression of hepatitis non-A, non-B to chronic active hepatitis.
J. Clin. Path. 32 (1979) 351-355
34. KREEK M.J.: Medical complications in Methadone Patients.
Rec. Develop. Chemoth. Narc. Add. 311 (1978) 110-134
35. KNOELL R.G., CONRAD M.E., ISHAK K.G.: Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post transfusion hepatitis.
Gastroenterology 72 (1972) 902-909
36. LEVINE R.A.: Absence of drug induced hepatotoxicity in heroin and metamphetamine users.
Gastroenterology 56 (1969) 1217
37. LITT I.F., COHEN M.I., SCHONBERG S.K., SPIGLAND I.:
Liver disease in the drug using adolescent.
J. Pediat. 81 (1972) 238-242
38. LOURIA D.B., HENSLE T., ROSE J.: The major medical complications of heroin addiction.
Ann. Int. Med. 67 (1967) 1-21
39. LÜDERS C.J., VOLMER J., SCHILLING W., HENNING H., VOGEL H.-M.: Verlaufsformen der chronisch persistierenden Hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1251-1252

40. MANGLA J.C., KIM Y.M., BROWN M.R., SCHWOB D., HANSON S.E.:
Liver Tests, HB-Ag and HB-Ab in Asymptomatic Drug
Addicts.
Am. J. Gastroenterol. 65 (1976) 121-126
41. MATTHIESEN L.R., HARDT F., DIETRICHSON O., PURCELL R.H.,
SKINHØJ P., NIELSEN J.O., ZOFFMANN H., IVERSEN K.:
The Role of Acute Hepatitis Type A, B, and Non-A, non-B
in the Development of Chronic Active Liver Disease.
Scand. J. Gastroenterol. 15 (1980) 49-54
42. MAY B., HELMSTAEDT D.: Liver Disease in drug addicts.
Int. J. Clin. Pharmacol. 12 (1975) 50-56
43. McDONALD R.M.: Narcotic Drug Dependence.
In: Toxicology Annual 1974, Hrsg. Winck C.L., New York
(1975)
44. MENGHINI G.: Probleme der Leberbiopsie.
In: Fortschritte der Gastroenterologie, Urban und
Schwarzenberg, Berlin-München (1960)
45. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.-H., ARNOLD W., KNOLLE J., HESS G.:
Immunreaktion gegenüber HBsAg, HBcAg und 'e'-Antigen bei
akuter Virushepatitis sowie lebergesunden und leberkran-
ken HBsAg-Trägern.
Ztschr. f. Gastroenterol. 14 (1976) 365-377
46. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.-H.: Immunpathologische Aspekte der
akuten und chronischen Virushepatitis.
Bundesgesundheitsblatt 22 (1979) 53-60
47. MILLER D.J., KLEBER H., BLOOMER J.R.: Chronic Hepatitis
Associated with Drug Abuse: Significance of Hep. B Virus.
The Yale J. Biol. Med. 52 (1979) 135-140
48. MOSER R.H.: Heroin Addiction.
JAMA 230 (1974) 728-731
49. MOSLEY J.W., REDEKER A.G., FEINSTONE S.M., PURCELL R.H.:
Multiple Hepatitis Viruses in Multiple Attacks of Acute
Viral Hepatitis.
New Engl. J. Med. 296 (1977) 75-78
50. MÜLLER R., WILLERS H., FRIESE J., HÖPKEN W.: Wie häufig ist
eine chronische Hepatitis als Folge der akuten Hepatitis
A und der Hepatitis Non-A, non-B?
Ztschr. F. Gastroenterol. 12 (1978) 760-767
51. MÜLLER R., WILLERS H., KNOCKE K.W., SIPOS S., HÖPKEN W.:
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non-A, non-B.
Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979) 1471-1474

52. NIELSEN J.O., REINICKE V., DIETRICHSON O., ANDERSEN V., THOMSEN M., ANDERSEN E.: Immunological studies of Australian Antigen carriers with and without liver diseases.
Clin. Exp. Immuno. 15 (1973) 9-16
53. NIELSEN J.O., DIETRICHSON O., ELLING P., CHRISTOFFERSEN P.: Incidence of meaning of persistence of Australia Antigen in patients with acute viral hepatitis. Development of chronic hepatitis..
New. Eng. J. Med. 285 (1971) 1157-1160
54. NORDENFELT E., KAIJ K., URSING B.: Presence and Persistence of Australia Antigen among Drug Addicts.
Vox Sang. 19 (1970) 371-378
55. NORKANS G., FRÖSNER G., HERMODSSON S., IWARSON I.: Multiple Hepatitis Attacks in Drug Addicts.
JAMA 243 (1980) 1056-1058
56. NORKANS G., NILSSON L.A., FRÖSNER G., WAHL M., IWARSON S.: Serum Immunoglobulin Levels in Hepatitis Non-A, non-B: A Comparison with Hepatitis A and B.
Infection 8 (1980) 98-100
57. NORRIS R., POTTER H.P.: Hepatic inflammation in narcotic addicts.
Arch. Environm. Hlth. 2 662-668
58. NOVICK D.M., GELB A.M., STENGER R.J., YANCOVIC S.R., ADELSBERG B., CHATEAU F., KREEK M.J.: Hepatitis B Serologic Studies in Narcotic Users with Chronic Liver Disease.
Am. J. Gastroenterol. 75 (1981) 111-115
59. PASTAN R.S., SILVERMAN S.L., GOLDENBERG D.L.: A Musculoskeletal Syndrome in Intravenous Heroin Users.
Ann. Intern. Med. 87 (1977) 22-29
60. POPPER H.: The pathology of viral hepatitis.
Canad. Med. Ass. J. 106 (1972) 447
61. POTTER H.P.J., COHEN N.N., NORRIS R.F.: Chronic Hepatic Dysfunction in Heroin addicts.
JAMA 174 (1960) 2049-2051
62. PRACK G., ROSENSTOCK R.J., POHLE W., BAUMANN H., MAY B.: Zur Häufigkeit von Lebererkrankungen bei jugendlichen Drogenabhängigen.
Med. Welt 30 (1979) 370-371
63. RAO T.K.S., NICASTRI A.D., FRIEDEMANN E.A.: Natural history of heroin associated nephropathy.
New Engl. J. Med. 290 (1974) 19-23

64. RAKELA J., REDEKER A.G.: Non-A, non-B Hepatitis.
Ann. Rev. Med. 29 (1978) 359-366
65. REDEKER A.G.: Chronic viral Hepatitis.
In: Girish N., Berry Y.A.S. (Ed.): Hepatitis and Blood Transfusion. Proceedings of a Symposium held at University of California, San Francisco, March 25-26, 1972 (Grune & Stratton, New York 1972, 55)
66. ROSENBLATE H.J., EISENSTEIN R., BALDWIN D., HOLMES A.W.:
Nonviral Hepatitis in Drug Addicts.
Arch. Pathol. 95 (1973) 18-21
67. RUTHERDALE J.A., MEDLINE A., SINCLAIRE J.C., BUCHNER B.,
OLIN J.S.: Hepatitis in Drug Users.
Am. J. Gastroenterol. 58 (1972) 275-287
68. SAPIRA J.D., JASINSKI D.R., GORODETZKY C.W.: Liver disease
in narcotic addicts: 2) The role of the needle.
Clin. Pharmacol. Therap. 2 (1968) 725-739
69. SCHLAMP G.-W.: Epidemiologische und klinische Zuordnung der
D- und Y-Typen des Hepatitis B Antigens bei an akuter
Virushepatitis erkrankten Patienten.
Inaugural-Dissertation, Berlin (1980)
70. SCHLICHT I.: Hepatitis in der Drogenszene. Vortrag beim 1.
wissenschaftlichen Symposium "Mißbrauch chemischer Sub-
stanzen" Tutzing (1974)
71. SCHOLLES J., DEROSENA R., APPEL G.B., JAO W., BOYD M.T.,
PIRANI C.L.: Amyloidosis in chronic Heroin Addicts
with the Nephrotic Syndrome.
Ann. Intern. Med. 91 (1979) 26-29
72. SEEFF L.B., ZIMMERMANN H.J., WRIGHT E.L., SCHIFF E.R.,
KIERNAN T., LEEVY C.M., TAMBURGO C.H., ISHAK K.G.:
Hepatic disease in asymptomatic parenteral narcotic
drug abusers: a Veterans Administration collaborative
study.
Am. J. Med. Sci. 270 (1975) 41-47
73. SHERLOCK S.: Progress Report: Chronic hepatitis.
GUT 15 (1974) 581-597
74. SIEGEL H.: Human Pulmonary Pathology Associated With Nar-
cotic And Other Addictive Drugs.
Human Pathol. 3 (1972) 55-66
75. SMITH R.S., GLAUSER F.L., DEARDEN L.C., WELLS I.D., NOVEY
H.S., McRAC D.M., REID J.S., NEWCOMB K.A.: Deposits of
Immunoglobulin and Complement in the Pulmonary Tissue
of Patients with "Heroin lung".
Chest 73 (1978) 471-476

76. STEIGMANN F., HYMAN S., GOLDBLOOM R.: Infectious hepatitis (homologous serum type) in drug addicts.
Gastroenterol. 15 (1950) 642-646
77. STIMMEL B., VERNACE S., TOBIAS H.: Hepatic Dysfunction in Heroin Addicts: The role of alcohol.
JAMA 222 (1972) 811-812
78. STIMMEL B., VERNACE S., SCHAFFNER F.: Hepatitis B Surface Antigen and Antibody.
JAMA 234 (1975) 1135-1138
79. SUTNICK A.I., CERDA J.J., LONDON W.T., BLUMBERG B.S.: Australia Antigen and viral hepatitis in drug abusers.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 939-941
80. SZMUNESS W., PRINCE A.M.: H.A.A. in Drug Addicts.
The Lancet (1971) 433
81. TITTOR W., SCHWALBACH G.: Bedeutung des Immunsystems bei der B-Hepatitis.
Leber Magen Darm 10 (1980) 179-185
82. WEIZEL A., LINHART P., KOMMERELL K., HEILMANN K.: Häufigkeit pathologischer Leberfunktionsproben bei anikterischen Drogenabhängigen.
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1022-1025
83. WRIGHT R., MCCOLLUM R.W., KLATSKIN G.: Australia Antigen in acute and chronic liver disease.
The Lancet (1969) 117-121
84. Zwischenbericht über die kooperative DFG-Studie "Akute Virushepatitis."
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 82. Band (1976) 399-402

Frau Prof. Dr. med. Meta Alexander danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anregung und Kritik bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich auch den Mitarbeiterinnen der Station 14 - Ambulanz - im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin und Herrn Dr. med. Oswald Brückner für die freundliche Unterstützung während der klinischen Untersuchungen und der Fertigstellung der Arbeit verpflichtet.

Lebenslauf

Am 2. 9. 1955 wurde ich als Sohn des Architekten Dipl.-Ing. Conrad-Dietrich von Ruediger und seiner Ehefrau Gisela von Ruediger, geb. Berve, in Kassel geboren.

Nach dem Umzug nach Hannover besuchte ich dort von 1962 bis 1966 die Grundschule und bestand im Sommer 1974 auf dem humanistischen Kaiser-Wilhelm-Gymnasium in Hannover die Reifeprüfung.

Nach einem Semester Studium für Bauingenieurwesen an der Technischen Universität Berlin bekam ich für das Sommersemester 1975 einen Studienplatz für Humanmedizin an der Freien Universität Berlin zugeteilt und bestand im Frühjahr 1977 die Ärztliche Vorprüfung.

Nach dem klinischen Studium, ebenfalls in Berlin, legte ich im Mai 1982 das Medizinische Staatsexamen ab. Am 11. 5. 1982 wurde mir die Ärztliche Approbation erteilt.

